

ROYAUME DE BELGIQUE

637363

N 637.363



Classification Internationale
A 61j
Brevet mis en lecture le
13-3-1964

MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES
ET DE L'ÉNERGIE

BREVET D'INVENTION

Le Ministre des Affaires Economiques et de l'Energie,

Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;

Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;

Vu le procès-verbal dressé le 13 septembre 1963 à 14 h. 35

au greffe du Gouvernement provincial du Brabant;

ARRÊTE :

Article 1. — Il est délivré à la Sté dite: CIBA SOCIÉTÉ ANONYME,
à Bâle (Suisse),
repr. par l'Office Farette (Fred. Maes) à Bruxelles,

un brevet d'invention pour : Nouveaux médicaments et procédé pour leur
préparation,
qu'elle déclare avoir fait l'objet d'une demande de brevet
déposée en Suisse le 14 septembre 1962.

Article 2. — Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et
périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit
de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeure joint un des doubles de la spécification de l'invention
(mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui
de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 13 mars 1964.

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE :
Le Directeur Général,

J. HAMELS.

BEST AVAILABLE COPY

MÉMOIRE DESCRIPTIF
DÉPOSÉ A L'APPUI D'UNE DEMANDE DE

637363

BREVET D'INVENTION

Case 5156/E
FORMÉE PAR LA SOCIÉTÉ DITE: BELGIQUE
CIBA SOCIÉTÉ ANONYME

POUR:

Nouveaux médicaments et procédé pour leur préparation.

Faisant l'objet d'une première demande de brevet déposée
en SUISSE, le
14 septembre 1962

La présente invention est relative à de nouveaux médicaments solides pour l'administration par voie perorale, en particulier de substances hautement actives, ainsi qu'à une assise médicamenteuse d'un nouveau genre et à leur préparation.

Il est connu que les médicaments agissant par voie orale ne peuvent être administrés comme tels, c'est-à-dire sans adjonction de substances de support et de substances auxiliaires, que dans des cas extrêmement rares. En conséquence, ils sont la plupart du temps administrés dans des capsules, des dragées ou des comprimés. La préparation de telles formes médicamenteuses est cependant la plupart du temps une affaire bien compliquée, du fait que sans tenir aucun compte des opérations purement techniques, on doit pour chaque substance active examiner à nouveau la formation des comprimés, des dragées, etc..., et qu'on doit à nouveau chaque fois adapter à la substance active et aux formes médicamenteuses choisies la

nature et la quantité des substances accompagnatrices et des substances de support.

Il est en outre connu d'utiliser en chirurgie ou pour le traitement des plaies des tampons, des bouchons ou des compresses à effet hémostatique, par exemple constitués par des éponges d'un dérivé de la fibrine et de la cellulose, ou par un alginat ou d'autres fibres renfermant des agents curatifs ou désinfectants déterminés, comme la thrombine, des huiles bactéricides ou fongicides.

Il est en outre connu qu'on a utilisé des papiers comme supports pour des désinfectants, en particulier pour la préparation de formes de réserve d'agents désinfectants, tandis qu'on a apporté les substances désinfectantes sur le papier ou qu'on a ajouté déjà lesdites substances aux pâtes servant à fabriquer lesdits papiers.

On a maintenant trouvé qu'on peut éviter les difficultés de formulation des comprimés, etc..., et leurs inconvénients, lorsqu'on incorpore les substances actives dans un papier constitué par des fibres inertes du point de vue physiologique et gustatif et, si on le désire, par un liant soluble dans l'eau qui est également inerte du point de vue physiologique et gustatif.

Les papiers conformes à l'invention sont constitués par un feutre de fibres assez grossières, par exemple à base d'un alginat comme l'alginat de sodium ou l'alginat d'ammonium, en particulier à partir de dérivés de la cellulose comme la méthyl-cellulose, l'éthyl-cellulose, la méthyl-éthyl-cellulose, la méthoxy-éthyl-cellulose, l'éthoxy-éthyl-cellulose, des carboxy-méthyl-cellu-

loses telles que, par exemple, la méthyl-carboxyméthyl-cellulose ou l'éthyl-carboxyméthyl-cellulose, le citrate de cellulose, la sulfométhyl-cellulose, la sulfo-éthyl-cellulose, le sulfate de cellulose, le phosphate de cellulose, la fibrine et ses dérivés, et en particulier par de la cellulose proprement dite, obtenue par exemple à partir de bois et présentant encore une structure fibreuse. Ces fibres qui doivent posséder une longueur de l'ordre de un à 5 mm, en particulier de 2 à 3 mm, doivent être suffisamment feutrées pour pouvoir être travaillées pour donner une masse de papier solide. Le feutre doit toutefois, pour autant qu'il ne soit pas soluble dans l'eau, pouvoir être facilement décomposé dans l'eau en fibres élémentaires.

Comme liants, on peut utiliser les mêmes substances, pour autant qu'elles soient solubles dans l'eau et qu'elles soient finement divisées. En outre, on peut utiliser de l'amidon, de la gélatine, de l'acétate de polyvinyl-pyrrolidone, des laques solubles dans l'eau et des substances synthétiques, en particulier des sels solubles dans l'eau de la carboxyméthyl-cellulose, comme la carboxyméthyl-cellulose sodique ou des mélanges de telles substances. Ces liants confèrent au feutre une consistance analogue à celle du papier, par exemple une surface lisse et brillante, et agissent en même temps comme agents d'éclatement provoquant une décomposition immédiate du papier dans l'eau.

La fabrication des papiers a lieu d'une manière usuelle, par exemple en mettant les fibres en suspension dans un milieu liquide convenable ne dissolvant pas

VA

63730,3

5

les fibres, en ajoutant éventuellement des liants, en étalant la pâte à papier obtenue sur une surface lisse, en éliminant le milieu liquide et en séchant la masse, par exemple par pressage ou suspension des papiers obtenus.

10

Un papier particulièrement approprié suivant l'invention est obtenu en mélangeant bien une solution aqueuse de carboxyméthyl-cellulose sodique faiblement visqueuse avec des fibres de cellulose sèches et avec de la poudre de cellulose humide gonflée dans de l'eau, puis en étalant la masse obtenue et en la séchant.

15

La nouvelle forme d'application est appropriée pour tout médicament agissant par voie orale ; toutefois, on utilise de préférence des substances hautement actives agissant par voie orale, qui sont administrées dans des quantités allant jusqu'à 150 mg, de préférence jusqu'à 50 mg, en premier lieu jusqu'à 10 mg par dose, par exemple du 1,1-dioxyde de 3-cyclopentylméthyl-6-chloro-7-sulfamyl-3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazine, du bromométhylate du phénylcyclohexyloxy-acétate de diéthylaminoéthyle, du chlorhydrate de phényl-(α -pipéridyl)-acétate de méthyle, de l'heptaméthylène-imino-éthylguanidine, ou des hormones comme la lutocycline, la cortisone, l'hydrocortisone, la prednisone, la dexamétasone, l'aldostérone, ou des alcaloïdes comme la réserpine ou la syringopine.

25

30

Les médicaments peuvent être apportés d'une manière quelconque sur le papier. C'est ainsi qu'on peut, par exemple, apporter goutte-à-goutte sur la feuille, par exemple avec une pompe doseuse, les médicaments dans un solution convenable, le cas échéant conjointement avec

24

un solubilisant, à des intervalles appropriés, ou bien qu'on peut les apporter par pulvérisation. On peut cependant aussi ajouter déjà des substances actives lors de la préparation de la pâte à papier, ou bien faire passer le papier à un rythme convenable à travers une solution du médicament, puis le sécher.

Le papier imprégné avec la substance active peut ensuite être amené, par exemple par découpe, rainurage ou perforation, sous la forme convenant à l'application d'une dose déterminée de substance active, par exemple sous une forme analogue à celle d'une planche de timbres-poste comme illustré sur la fig. 1 du dessin annexé, chaque unité à séparer renfermant la quantité nécessaire de substance active, par exemple 0,1 mg ou 0,25 mg de "Serpasil" par centimètre carré, 5 mg d'anhydro-hydroxyprogesterone par centimètre carré, etc... Les nouveaux médicaments peuvent aussi se présenter sous une autre forme, par exemple sous la forme de plaquettes rondes ou de petites tiges pouvant être liées entre elles, comme cela est également illustré, respectivement, sur les figs 2 et 3 du dessin annexé.

Etant donné que l'épaisseur de la feuille est de préférence de 0,5 à 3,0 mm, en particulier de l'ordre de 2,0 mm, ces formes peuvent être facilement séparées en les doses élémentaires. Elles peuvent aussi être assemblées en plusieurs feuilles sous la forme de carnets et elles offrent alors l'avantage de prendre peu de place et d'être faciles à conserver.

Les médicaments conformes à l'invention peuvent aussi être protégés en surface par des laques. En utili-

14

PROCEDE DE PREPARATION DE MEDICAMENTS - BREVETE D'INVENTION

sant des laques qui sont, par exemple, insolubles dans l'estomac et ne sont solubles que dans l'intestin, on peut aussi fixer le lieu d'action des substances actives. Il est également possible, pour obtenir des préparations combinées ou des préparations ayant un effet "retard", de relier simultanément entre eux plusieurs papiers renfermant des substances actives identiques ou différentes, par exemple par compression ou par collage. C'est ainsi qu'on peut utiliser pour l'adhésif, par exemple des substances insolubles dans le suc gastrique, telles que des résines ou des laques, etc..., tandis qu'après une dose de départ, la couche moyenne n'est par exemple ensuite résorbée que dans l'intestin. Les nouveaux médicaments peuvent également contenir des substances améliorant le goût.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention ressortiront plus en détail des exemples non-limitatifs qui suivent, dans lesquels les températures sont indiquées en degrés centigrades.

EXEMPLE 1

Dans 200 parties en volume d'eau, on introduit 10 parties en poids d'une carboxyméthyl-cellulose sodique faiblement visqueuse. On agite mécaniquement à la température ambiante jusqu'à ce que tout soit dissous et qu'il se soit formé un sirop épais. On introduit ensuite 8 parties en poids de fibres grossières sèches d'une longueur de 2 à 3 mm environ et agite de manière intensive jusqu'à ce que ces fibres soient décomposées et qu'on soit en présence d'une bouillie uniforme. On ajoute ensuite 100 parties en poids de poudre de cellulose (par exemple "Genuin-Whatmann", par exemple de la "Ashless

Powder" préparée chimiquement au degré Standard) obtenue en mettant en suspension dans 2000 parties en volume d'eau, en laissant gonfler pendant une nuit et en essorant, puis pétrit vigoureusement cette masse pendant un certain temps,

5 ce qui fait qu'on obtient une bouillie semi-pâteuse légèrement collante. On recouvre cette dernière avec 2.000 parties en volume de méthanol et agite avec un agitateur en verre ou un fouet pour répartir uniformément. On homogénéise le mélange mécaniquement à une vitesse d'agitation élevée, puis apporte chaque fois 550 cm³ du mélange

10 ainsi obtenu sur un entonnoir filtrant de 30 cm qui renferme une assise en tissu ou une assise filtrante. Après répartition uniforme, on sépare le solvant par essorage, puis lisse la surface de la couche. Pour sécher, on aspire à travers de l'air pendant plusieurs heures et sé-

15 pare des assises filtrantes la plaque de papier finie d'une épaisseur de 2 mm environ.

Les fibres grossières utilisées dans cet exemple sont obtenues comme suit :

20 On déchire en petits morceaux 20 filtres ronds d'un diamètre de 12,5 cm, répondant par exemple à la référence N° 5.892 de la Société dite : Schleider und Schüll A.G., met en suspension dans un litre d'eau et agite mécaniquement pendant une heure. On homogénéise ensuite pendant

25 30 secondes la suspension ainsi obtenue, la verse sur une assise en toile et sépare l'eau par essorage. On suspend ensuite le gâteau de filtration jusqu'à siccité complète.

30 Le papier ainsi obtenu est découpé en petites feuilles de 8 x 10 cm, et ces dernières sont perforées à

B

des intervalles de 2 cm chaque fois. A l'aide d'une pompe doseuse, on ajoute goutte-à-goutte, en solution chloroformique, un milligramme de réserpine sur les différents tronçons, puis sèche la feuille.

5

EXEMPLE 2

Les petites feuilles de papier perforées qui sont obtenues suivant l'exemple 1 sont arrosées avec une solution acétonique de bromométhylate de phényl-cyclohexyloxy-acétate de diéthylamino-éthyle, de manière que la grande surface de 80 cm², qui est subdivisée en 20 champs de 2 x 2 cm, renferme 100 mg de la substance active.

10

EXEMPLE 3

Le papier obtenu suivant l'exemple 1 est découpé suivant l'esquisse illustrée à la fig. 4. Sur chacune des plaquettes ainsi formées, on ajoute, à l'aide d'une pompe doseuse, 5 mg de chlorhydrate de phényl-(α -pipéridyl)-acétate de méthyle en solution dans du méthanol.

15

EXEMPLE 4

Dans 200 parties en volume d'eau, on introduit 10 parties en poids d'une carboxyméthyl-cellulose sodique faiblement visqueuse. On agite mécaniquement à la température ambiante, jusqu'à ce que tout soit dissous et qu'il se soit formé un sirop épais. On introduit ensuite 8 parties en poids de fibres grossières sèches d'une longueur approximative de 2 à 3 mm et agite de manière intensive jusqu'à ce que lesdites fibres soient décomposées et

20

49

qu'on soit en présence d'une bouillie uniforme. On ajoute ensuite 100 parties en poids de citrate de cellulose obtenu en mettant en suspension dans 2.000 parties en volume d'eau, en laissant gonfler pendant une nuit et en essorant, puis malaxe vigoureusement la masse pendant un certain temps, ce qui fait qu'il se forme une bouillie semi-pâteuse, légèrement collante. On recouvre cette dernière avec 2.000 parties en volume de méthanol et agite avec un agitateur en verre ou un fouet pour répartir uniformément. On homogénéise le mélange mécaniquement à une vitesse d'agitation élevée, puis apporte chaque fois 550 cm³ du mélange ainsi obtenu sur un entonnoir filtrant de 30 cm renfermant une assise en tissu ou une assise filtrante. Après répartition uniforme, on sépare le solvant par essorage et lisse la surface de la couche. Pour le séchage, on aspire à travers de l'air pendant plusieurs heures et détache des assises filtrantes la plaque de papier finie d'une épaisseur de 2 mm environ.

Les fibres grossières utilisées sont obtenues d'une manière analogue à l'exemple 1.

On découpe le papier ainsi obtenu en petites feuilles de 5 x 10 cm que l'on perfore à des intervalles d'un centimètre chaque fois. Avec une pompe doseuse, on ajoute goutte-à-goutte sur les différents tronçons 100 mg de diéthylamide de l'acide pyridine- β -carboxylique en solution dans de l'éthanol, puis sèche la feuille.

44

637363

EXEMPLE 5

Dans 200 parties en volume d'eau, on introduit 10 parties en poids d'une carboxyméthyl-cellulose sodique faiblement visqueuse. On agite mécaniquement à la température ambiante jusqu'à ce que tout soit dissous et qu'il se soit formé un sirop épais. On introduit ensuite 8 parties en poids de fibres grossières sèches d'une longueur approximative de 2 à 3 mm, puis agite de manière intensive jusqu'à ce que lesdites fibres soient décomposées et qu'on soit en présence d'une bouillie uniforme. On ajoute ensuite 100 parties en poids de phosphate de cellulose, obtenu en mettant en suspension dans 2.000 parties en volume d'eau, en laissant gonfler pendant une nuit et en séparant par essorage, puis malaxe vigoureusement la masse pendant un certain temps, ce qui fait qu'il se forme une bouillie semi-pâteuse, légèrement collante. On recouvre cette dernière avec 2.000 parties en volume de méthanol et agite avec un agitateur en verre ou un fouet pour obtenir une répartition uniforme. On homogénéise mécaniquement le mélange à une vitesse d'agitation élevée et apporte chaque fois 550 cm³ du mélange ainsi obtenu sur un entonnoir filtrant de 30 cm renfermant une assise en tissu ou une assise filtrante. Après répartition uniforme, on sépare le solvant par essorage et lisse la surface de la couche. Pour sécher, on aspire à travers de l'air pendant plusieurs heures et sépare des assises filtrantes la plaque de papier fini d'une épaisseur de 2 mm environ.

Les fibres grossières utilisées sont obtenues



d'une manière analogue à l'exemple 1.

- 5 Le papier ainsi obtenu est découpé en petites feuilles de 5 x 10 cm et ces dernières sont perforées à des intervalles d'un centimètre chaque fois. Avec une pompe doseuse, on ajoute goutte-à-goutte sur les différents tronçons 100 mg de diéthylamide de l'acide pyridine- β -carboxylique en solution dans de l'éthanol, puis sèche la feuille.

14

Re v e n d i c a t i o n s .

I. A titre de produits industriels nouveaux,
de nouveaux médicaments solides pour l'administration par
voie perorale, remarquables, notamment, par les caracté-
5 ristiques suivantes considérées séparément ou en combi-
naison :

1) Ils renferment les substances actives incor-
porées dans un papier constitué par des fibres inertes du
point de vue physiologique et gustatif et, si on le dé-
10 sire, par un liant soluble dans l'eau qui est également
inerte du point de vue physiologique et gustatif.

2) Les fibres possèdent une longueur de l'ordre
de un à 5 mm.

3) Ils renferment des fibres constituées par
15 des dérivés de la cellulose.

4) Ils renferment des fibres de cellulose.

5) Ils renferment, comme liant soluble dans
l'eau, de la carboxyméthyl-cellulose sodique.

6) Ils renferment, comme liant soluble dans
20 l'eau, un mélange de carboxyméthyl-cellulose sodique et
de cellulose.

7) Ils renferment, comme liant soluble dans
l'eau, un mélange de carboxyméthyl-cellulose sodique et
de citrate de cellulose.

8) Ils renferment, comme liant soluble dans
25 l'eau, un mélange de carboxyméthyl-cellulose sodique et
de phosphate de cellulose.

II. Un procédé de fabrication de nouveaux médi-

caments solides destinés à être administrés par voie perorale, ledit procédé étant remarquable, notamment, par les caractéristiques suivantes considérées séparément ou en combinaison :

5 9) On incorpore les substances actives dans un papier constitué par des fibres inertes du point de vue physiologique et gustatif et, si on le désire, par un liant soluble dans l'eau qui est également inerte du point de vue physiologique et gustatif.

10 10) On utilise un papier renfermant des fibres d'une longueur de un à 5 mm environ.

11) On utilise un papier renfermant des fibres constituées par des dérivés de la cellulose.

15 12) On utilise un papier renfermant des fibres de cellulose.

13) On utilise un papier renfermant de la carboxyméthyl-cellulose sodique en tant que liant soluble dans l'eau.

20 14) On utilise un papier renfermant, comme liant soluble dans l'eau, un mélange de carboxyméthyl-cellulose sodique et de cellulose.

15) On utilise un papier renfermant, comme liant soluble dans l'eau, un mélange de carboxyméthyl-cellulose sodique et de citrate de cellulose.

25 16) On utilise un papier renfermant, comme liant soluble dans l'eau, un mélange de carboxyméthyl-cellulose sodique et de phosphate de cellulose.

30 III. A titre de produit industriel nouveau, une masse de support pour médicaments destinés à être administrés par voie perorale, ladite masse étant r marqua-

11

ble, notamment, par les caractéristiques suivantes considérées séparément ou en combinaison :

5 17) Elle est formée d'un papier constitué par des fibres inertes du point de vue physiologique et gustatif et, si on le désire, par un liant soluble dans l'eau qui est également inerte du point de vue physiologique et gustatif.

18) Elle renferme des fibres d'une longueur de un à 5 mm environ.

10 19) Elle renferme des fibres constituées par des dérivés de la cellulose.

20) Elle renferme des fibres de cellulose.

21) Elle renferme, en tant que liant soluble dans l'eau, de la carboxyméthyl-cellulose sodique.

15 22) Elle renferme, en tant que liant soluble dans l'eau, un mélange de carboxyméthyl-cellulose sodique et de cellulose.

20 23) Elle renferme, en tant que liant soluble dans l'eau, un mélange de carboxyméthyl-cellulose sodique et de citrate de cellulose.

43

637363

24) Elle renferme, en tant que liant soluble dans l'eau, un mélange de carboxyméthyl-cellulose sodique et de phosphate de cellulose.

Bruxelles, le 13 septembre 1963.
Par procuration de :

Société dite : CIBA SOCIETE ANONYME

Pr. Office PARETTE (Fred. Maes).



Mémoire descriptif

QUINZE PAGES

637.363

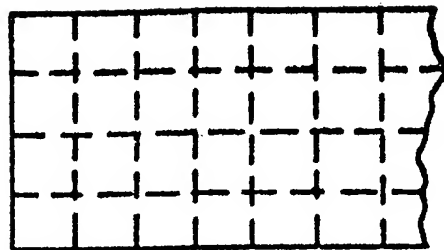


FIG. 1

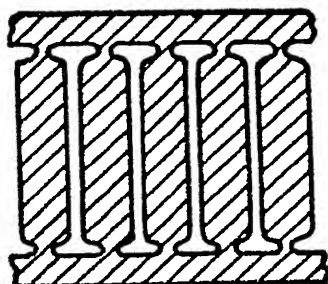


FIG. 2

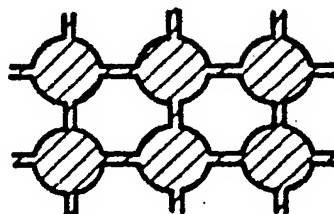


FIG. 3

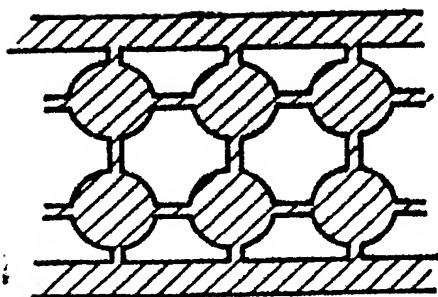


FIG. 4

Bruxelles, le 13 septembre 1963,
P.Pon.: CIBA SOCIETE ANONYME,
Pr. Office PARETTE (Fred. Maes)

[Signature]

THIS PAGE BLANK (USPTO)